

Aus der Universitäts - Augenlinik Zürich

(Direktor: Prof. Dr. R. Witmer)

rezidiv - prophylaxe mit trifluorothymidin nach keratoplastik bei herpes corneae

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
SWAN HWAY SIE
von Utrecht/Holland

1980

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. R. Witmer
Zürich, Herbst 1979



Ophthalmologica, Basel 180: 1–8 (1980)

Rezidivprophylaxe mit Trifluorothymidin nach Keratoplastik bei Herpes corneae

S. H. Sie

Universitäts-Augenklinik Zürich (Direktor: Prof. R. Witmer), Zürich

Key Words. Prophylaxis · Trifluorothymidine · Keratoplasty · Herpes corneae

Herpetic Recurrence Prophylaxis with Trifluorothymidine after Keratoplasty

Abstract. 18 patients with metaherpetic corneal lesions were treated after perforating keratoplasty additionally with the virostatic trifluorothymidine to prevent a herpetic recurrence. During a follow-up period of at least 1 year there was a recurrence in 11% of the cases. This result is – compared with 53% recurrences of previous own cases before the use of a specific virostatic – considerably better.

Einleitung

Die Häufigkeit der Rezidive bei herpetischen Erkrankungen der Kornea stellt nach wie vor ein grosses Problem in der Ophthalmologie dar. Mit jedem Rezidiv besteht die Gefahr einer weiteren Visusverminderung. Leider treten solche Rückfälle auch nach Keratoplastik auf, was sowohl für den Patienten als auch für den Operateur recht enttäuschend ist.

1977 und 1978 haben Witmer [28] und Burkhardt [4] Rezidive von Herpes corneae nach Keratoplastik zusammengestellt. Eine Studie hat gezeigt, dass die perforierende Keratoplastik der lamellären überle-

gen ist. Rezidive sind nach lamellärer Keratoplastik häufiger aufgetreten: 26 Rezidive bei 30 lamellären und 32 Rezidive bei 60 perforierenden Keratoplastiken. Auch was die Transparenz des Transplantates und damit den Visus betrifft, sind die Resultate nach perforierender Keratoplastik besser. Dies wurde auch von anderen Autoren bestätigt [5, 21, 23]: Rice und Jones [23] beobachteten 11 Rezidive bei 17 lamellären und 5 Rezidive bei 57 perforierenden Keratoplastiken; Pfister *et al.* [21] beschrieben 9 Rezidive (6 dendritische und 3 stromale) bei 44 lamellären, und 4 Rezidive bei 28 perforierenden Keratoplastiken. Zudem beobachteten Rice und Jones [23] und Pfister *et al.*

[21], dass nach lamellärer Keratoplastik ein Herpesrezidiv auch in der Wirtshornhaut wieder aufgetreten ist. An unserer Klinik wird daher bei Herpes corneae nur noch die perforierende Keratoplastik durchgeführt.

Zur Herpesinfektion und ihrer Rezidive kann grundsätzlich folgendes gesagt werden [14]:

1. Viren finden sich in den Tränen- oder Speicheldrüsen oder auch in anderen benachbarten Gebieten des Auges. Unter gewissen Bedingungen können sie zu einer aktiven Entzündung oder zu einem Rezidiv Anlass geben.

2. Das virale Genom wird in «nichtreproduzierenden Zellen» konserviert. Durch interne Stimuli kann es wieder produktiv werden. Es wurden experimentell schlummernde Viren aus dem Trigemini oder aus den sakralen Ganglien isoliert.

Ideal wäre an und für sich die totale Inaktivierung der in latenter Form vorhandenen Viren, z. B. im Ganglion Gasseri. Solche Versuche wurden mit Acycloguanosin bei Kaninchen und Mäusen gemacht. Die Ergebnisse widersprechen sich, weil die Versuche unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt wurden [20, 26]. Es steht aber fest, dass Acycloguanosin beim experimentellen Herpes corneae ausgezeichnet wirkt. Beim Menschen ist es bisher noch nicht erprobt worden. Weil also die Inaktivierung der Viren in den Ganglien (noch) nicht möglich ist, ist die prophylaktische Applikation eines gut verträglichen Virostatikums eine Alternative, die möglicherweise die Zahl der Rezidive reduzieren kann.

Nach einer Keratoplastik sind wir auf die antiphlogistische und immundepressive Wirkung von Kortikosteroiden angewiesen. Herpesviren vermehren sich aber auch unter dieser Therapie [16, 18]. Kaufmann [12]

und andere Autoren [15, 18, 23–25] haben deshalb seinerzeit empfohlen, Kortikosteroide mit einem Virostatikum zu kombinieren und empfahlen das Iododeoxyuridin (IDU). Da IDU aber oft unangenehme lokale Nebenwirkungen hat und einige Virusstämme bereits resistent sind, ist es kein ideales Mittel [17].

Seit einiger Zeit ist ein neues Virostatikum, das Trifluorothymidin (TFT), bekannt und stellt wohl die gegenwärtig wirkungsvollste antiherpetische Substanz dar. Sie zeichnet sich ausserdem durch gute lokale Verträglichkeit aus. Neben der geringen lokalen Toxizität hat sie auch den Vorteil, bei IDU-resistenten Herpesviren wirksam zu sein und dringt besser in die Vorderkammer ein [3, 8–12, 19, 24, 25, 27]. Es lag deshalb nahe, einen Versuch mit prophylaktischer lokaler Gabe von TFT zusammen mit Kortikosteroiden nach Keratoplastik zu machen.

TFT ist ein Medikament aus der Gruppe der halogenierten Pyrimidine, dessen Synthese bereits 1964 von Heidelberg et al. [10] beschrieben wurde. Die Struktur von TFT gleicht dem IDU und hemmt – ähnlich dem IDU – die Thymidin-Synthese. Die antivirale Wirkung beruht auf dem Einbau in die DNS sowohl des Virus als auch der nichtinfizierten Zelle. TFT hemmt auch die Regeneration des Epithels, liegt aber diesbezüglich innerhalb der Toleranzbreite und hat sich bisher kaum nachteilig ausgewirkt [11, 24]. *In-vitro*-Versuche haben bei Verwendung von TFT in hohen Konzentrationen hingegen schwerwiegende Zellschädigungen gezeigt [1]. *In vivo* wurden bisher keine schweren toxischen Nebenwirkungen beschrieben. Es muss an dieser Stelle jedoch vermerkt werden, dass Aebersold [1] TFT aufgrund experimenteller Arbeiten als «stark mutagene Substanz» bezeichnet.

Ziel dieser Arbeit ist es, den postoperativen Verlauf bei 22 Patienten, die nach perforierender Keratoplastik während eines Jahres TFT prophylaktisch gegen ein Herpesrezidiv bekommen hatten, zu untersuchen.

Patientengut

Unser Patientengut umfasst 22 Personen (15 Männer und 7 Frauen) in einem durchschnittlichen Alter von 47 Jahren (18–77 Jahre). Die Diagnose wurde gesichert durch Anamnese, klinische Beobachtung und in einigen Fällen durch Viruskultur. Chronische rezidivierende Entzündung mit starker Funktionseinbuße oder spontane Perforation sind die Indikationen für eine Keratoplastik. Man muss sich im klaren sein, dass sich der Begriff «aktiv» oder «inaktiv» auf den klinischen Aspekt bezieht. Die histologische Untersuchung der entfernten Hornhaut zeigte bei fast allen unserer sogenannten «klinisch inaktiven» Fälle eine chronische Keratitis mit Infiltraten von Plasmazellen, Lymphozyten, sehr häufig Histiozyten und sogar Leukozyten. Man spricht von inaktiven Fällen (8 Patienten, Nr. 2, 10, 12, 15, 17, 19, 20 und 21), wenn das letzte Rezidiv mindestens ein halbes Jahr zurückliegt, obwohl manchmal nur unter Dexamethason, TFT oder IDU. Bei allen Patienten war die Hornhaut durch die mehrmals rezidivierende metaherpetische Erkrankung getrübt, und der präoperative Visus schwankte zwischen 0,2 und Lichtperzeption. 3 Patienten haben vor dem hier zur Diskussion stehenden Eingriff schon früher eine perforierende Keratoplastik durchgemacht (Patient Nr. 8 1952, Nr. 21 1971 und Nr. 22 1971). 2 Patienten haben nach der Keratoplastik ohne Rezidivprophylaxe mit einem spezifischen Virostatikum ein Rezidiv der herpetischen Erkrankung bekommen (Patient Nr. 1 zweimal und Patient Nr. 6 einmal). Nach Zugabe von TFT jedoch haben sich bei diesen Patienten keine Rezidive mehr ereignet.

Präoperative Behandlung, Spenderhornhaut, Operationstechnik

Die präoperative Medikation bei den «aktiven» Fällen sind Atropin, Kortikosteroide, IDU und TFT-Tropfen. Die exzidierte Spenderhornhaut mit

Skleralring wird in einem Gewebekulturmedium (TC 199) nach Zusatz von 5% Dextran und Hepes Puffer sowie Gentamycin und Polymyxin-B-Sulfat bei 4 °C konserviert. Die Ausstanzung erfolgt mit Trepan auf einem Paraffinblock. In der Regel wird die perforierende Keratoplastik unter Lokalanästhesie durchgeführt. Meistens wird ein Transplantat von 8 mm eingesetzt, das mit einer fortlaufenden Tübinger Naht befestigt wird.

Postoperative Behandlung

Postoperativ erhalten die Patienten eine Kombinationssalbe mit Prednison und Neotracin. Nach dem 5. postoperativen Tag werden 0,1% Dexamethason-Augentropfen mit Chloramphenicol appliziert, und als antivirale Prophylaxe wird 1% TFT in Tropfenform entsprechend der Anzahl Kortisontropfen gegeben. Nachher erhielten die Patienten, morgens und abends, 2mal je einen Tropfen der gleichen Medikamente. Die TFT-Medikation dauerte meistens 1 Jahr. Bei Auftreten von uveitischen Reizungen sowie Abstossungserscheinungen nach Abschluss der Therapie wurden Steroide und TFT wieder aufgenommen. Bei einem Patienten (Nr. 22) wurde wegen einer Abstossungsreaktion zusätzlich allgemein Prednison und Endoxan verschrieben. Eine postoperative Drucksteigerung wurde mit Diamox und Timolol behandelt. Die Fadenentfernung erfolgte meistens nach 6 Monaten.

Resultate

Wie aus der Tabelle I ersichtlich, beträgt die Beobachtungszeit nach der Keratoplastik bei 4 Patienten weniger als 1 Jahr; bei keinem dieser Patienten ist bis jetzt ein Rezidiv aufgetreten. Bei den 18 Patienten mit einer postoperativen Beobachtungsdauer von mindestens 1 Jahr sind zwei Rezidive aufgetreten (Patient Nr. 13 und Nr. 16); bei 4 Patienten beträgt die Dauer der Verlaufskontrolle mehr als 2 Jahre. Bei Patient Nr. 13 ist ein Rezidiv in Form einer herpetischen Keratouveitis 15 Monate nach der Keratopla-

Tabelle I.

Patient Nr.	Name	Alter	Ge- schlecht	Beobachtungs- Dauer nach perforierender Keratoplastik Monate	Therapie- dauer mit TFT Monate	Rezidive nach TFT	Verlauf
1	M. B.	36	w	45	32	—	Glaukom, Transplantat trüb
2	H. I.	37	m	33	18	—	o.B.
3	E. G.	68	m	27	18	—	Glaukom, Dehiszenz Reizung der Vorder- kammer
4	M. B.	65	m	26	15	—	o.B.
5	R. L.	66	w	23	10	—	Glaukom
6	A. H.	77	m	23	11	—	o.B.
7	E. G.	18	m	22	22	—	Glaukom
8	A. W.	58	m	22	8	—	o.B.
9	S. S-S.	33	w	21	15	—	o.B.
10	S. C-G.	35	w	20	5	—	o.B.
11	R. S.	49	m	17	5	—	Glaukom
12	J. S.	49	m	17	6	—	o.B.
13	W. M.	40	m	16	15	+	Glaukom, Reizung des Transplantates Uveitis herp. + herp. Stromainfiltrat
14	C. D.	52	m	24 bzw. 15	19	—	1. perf. Kp.: Dehiszenz, Reizg. Vord. Kam. 2. perf. Kp.: o.B. (gleichz. Cat. extr.)
15	F. V.	67	m	14	12	—	o.B.
16	M. B.	52	w	12	12	+	Dehiszenz, Abstoßung Reizung der Vorder- kammer, Dendritika
17	F. Z.	50	m	12	12	—	o.B.
18	E. M.	39	m	12	10	—	Dehiszenz, vordere Synechie, Glaukom Transplantat trüb
19	H. K.	27	m	10	10	—	o.B.
20	H. K.	40	w	9	9	—	o.B.
21	H. R.	45	m	9	9	—	o.B.
22	U. G-B.	38	w	8	8	—	Abstoßung Transplantat trüb

stik aufgetreten. Bei Patient Nr. 16 trat 8 Monate nach der Keratoplastik eine epitheliale dendritische Figur auf. Mit IDU und TFT kam es zur Abheilung des Rezidivs. Später klagte der Patient über starkes Brennen nach Applikation der TFT-Tropfen, so dass die Medikation in diesem Falle ganz abgesetzt werden musste. Bei 7 Fällen trat postoperativ eine intraokulare Drucksteigerung auf (Patient Nr. 1, 3, 5, 7, 11, 13 und 18); dies entspricht rund einem Drittel des Patientengutes. Bei 4 Patienten trat eine Dehiszenz auf (Patient Nr. 3, 14, 16 und 18). Bei Patient Nr. 14 war die Dehiszenz so stark, dass eine zweite Keratoplastik erforderlich war. Vermutlich eine Immunreaktion im Transplantat trat bei 2 Patienten auf (Patient Nr. 16 und 22).

Diskussion

Bei 18 Patienten mit einer Verlaufskontrolle von mindestens 1 Jahr nach der Keratoplastik traten unter antiviraler Prophylaxe mit TFT zwei Rezidive auf. Dies entspricht rund 11%. Vergleiche mit den Resultaten anderer Autoren sind schwer anzustellen, weil die Beurteilungskriterien sehr verschiedenen sind.

Rice und Jones [23] berücksichtigten nur Rezidive mit epithelialen Veränderungen, wobei die Rezidive in einer Zeitspanne von 10 Tagen bis 18 Monaten aufgetreten sind. Die meisten jedoch innerhalb eines Jahres. *Fine und Cignetti* [7] berücksichtigten sowohl Epithel- als auch Stromaveränderungen. Während 3 Jahren Beobachtungszeit waren es 12% und während 15 Jahren Beobachtungszeit waren es 47% Rezidive. Die Rezidive traten durchschnittlich nach 11,5 Mo-

naten auf. *Pfister et al.* [21] verfolgten die Patienten während mindestens 2 Jahren. 3 der 4 Rezidive traten innerhalb des ersten Jahres auf. *Aronson* [2] beschränkte sich nur auf 1 Jahr Beobachtungszeit und sah in diesem Zeitraum 7 Rezidive auf 29 Fälle. *Polack und Kaufman* [22] unterschieden aktive und inaktive Fälle. Während mindestens 1 Jahr Beobachtungszeit sahen sie keine Rezidive bei den sechs inaktiven Fällen und 15 Rezidive bei den 20 aktiven Fällen. *Langston et al.* [13] sahen 15% Rezidive während einer Beobachtungsdauer von 2 Jahren. *Witmer* [28] und *Burkhardt* [4] beobachteten Patienten aus unserer Klinik; sie fanden 32 Rezidive bei 60 Patienten. Von den 32 Rezidiven trat das erste Rezidiv bei 23 Patienten innerhalb eines Jahres auf. 3 Patienten bekamen ein Rezidiv im zweiten Jahr und 1 Patient nach mehr als 2 Jahren. Ein Vergleich unserer Resultate der perforierenden Keratoplastik mit oder ohne TFT fällt eindeutig zugunsten des TFT aus: 11% gegenüber 53% Rezidiven.

Aus der Tabelle II ist ausserdem ersichtlich, dass die meisten Rezidive innerhalb des ersten Jahres auftreten, was bei Patienten, die TFT erhielten, nicht der Fall war. Auch bei den 4 Fällen, die wir weniger als 1 Jahr lang beobachteten, aber während immerhin 8–10 Monaten, sahen wir kein Rezidiv. Obwohl also unsere Zahlen noch klein sind und die Beobachtungsdauer relativ kurz ist, haben wir doch den Eindruck, dass TFT Herpesrezidive nach perforierenden Keratoplastiken verhütet.

Die verhältnismässig hohe Zahl von Rezidiven aus der Zeit vor der Anwendung von TFT an unserer Klinik könnte auch auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass an einer grösseren Klinik verschieden geübte Operateure tätig sind, wodurch das Risiko

Tabelle II. Übersicht der Rezidive nach perforierender Keratoplastik

	<i>Rice and Jones [23]</i>	<i>Fine und Cignetti [7]</i>		<i>Pfister et al. [21]</i>	<i>Aronson [2]</i>
Anzahl Rezidive / total perforierende Keratoplastiken	5/57	6/49	86/182	4/28	7/29
Rezidive, %	8,8	12	47	14,2	24
Beobachtungsdauer	12-84 Monate	3 Jahre	15 Jahre	≥ 2 Jahre	1 Jahr
Zeitpunkt des Rezidivs nach perforierender Keratoplastik	10 Tage bis 18 Monate	durchschnittlich 11,5 Monate		5 Monate 2 Monate 2+5 Monate 2 Jahre	innerhalb eines Jahres
<i>Anzahl Rezidive innerhalb eines Jahres</i>					
total Rezidive	meist	5/6	meist	3/4	7/7

sekundärer postoperativer Komplikationen sicher erhöht ist. Die Zahl von 32% unserer Patienten mit sekundärer Drucksteigerung liegt auch etwas höher als die in der Literatur angegebenen Zahlen: 12% [7], 20% [18], 28% [6]. Postoperative Drucksteigerungen, vordere Synechien und andere sekundäre Komplikationen lassen häufig eine komplikationslose Einheilung des Transplantates nicht zu. Ein so traumatisiertes Transplantat ist dann sicher auch anfälliger für ein Herpesrezidiv.

Die 18 Patienten, die wir während eines Jahres oder länger verfolgten, hatten TFT während durchschnittlich 14,1 Monaten gebraucht (5-32 Monate). Obwohl wir als Richtlinie den Gebrauch von TFT während eines Jahres befürworten, wird diese Empfehlung nicht immer eingehalten, weil die Patienten manchmal postoperativ auswärts betreut werden.

Ausser Angabe von starkem Brennen nach Gabe der TFT-Tropfen in einem einzigen Fall haben wir aber keine Nebenwirkungen beobachtet.

Im Abschnitt über das «Patientengut» war die Rede von «aktiven» und «inaktiven» Fällen, d. h. von Patienten, bei denen eine Keratoplastik in einer aktiven Entzündungsphase erforderlich war, oder von solchen, die seit einem halben Jahr ein äusserlich ruhiges Auge hatten. Resultate und Verlauf der Keratoplastik bei den aktiven Fällen sind eindeutig schlechter als bei den inaktiven Fällen. Die Visusverbesserung nach der Operation war im allgemeinen besser in den inaktiven Fällen und betrug bis durchschnittlich 0,6; bei den aktiven Fällen betrug sie durchschnittlich 0,3. Dabei ist allerdings zu erwähnen, dass in vielen Fällen eine Cataracta incipiens am schlechten Visus schuld ist.

<i>Polack und Kaufman</i> [22]		<i>Langston et al.</i> 13]		<i>Witmer [28]</i> und <i>Burkhardt [4]</i>
inaktiv	aktiv			
0/6	15/20	-/20	-/40	32/60
0	75	15	15	53
≥1 Jahr		2 Jahre		≥2–15 Jahre durchschnittlich 4 Jahre
innerhalb eines Jahres	–			1 Jahr: 23 1–2 Jahre: 3 2 Jahre: 6
–	meist	–		23/32

Zusammenfassung

Bei 18 Patienten mit metaherpetischer Hornhauterkrankung wurden nach perforierender Keratoplastik eine zusätzliche virostatische Therapie mit Trifluorothymidin angewandt, um ein Herpesrezidiv zu verhindern. Während einer Beobachtungszeit von mindestens 1 Jahr trat bei nur 11% der Fälle ein Rezidiv auf. Dieses Ergebnis ist – verglichen mit 53% Rezidiven bei früheren Beobachtungen eigener Fälle vor der Anwendung eines spezifischen Virostatikums – bedeutend besser.

Résumé

Etude portant sur 18 kératites métaherpétiques traitées prophylactiquement après la greffe perforante au moyen du virostatique trifluorothymidine pour éviter les récives. Pour une catamnèse postopératoire d'au moins 1 an, la fréquence des rechutes n'a été que de 11%, tandis qu'elle atteignait 53% dans une série de 60 cas suivis dans le même département et qui n'avaient pas été traités au moyen d'un virostatique après l'intervention.

Literatur

- 1 Aebersold, P.: Relative mutagenicity of nucleoside virostatic drugs in Chinese hamster ovary cells. *Adv. Ophthalm.*, vol. 38, p. 214 (Karger, Basel 1979).
- 2 Aronson, S. B.: Corticosteroids in infectious ocular disease; in Kaufman; Ocular antiinflammation therapy, p. 20 (Thomas, Springfield 1970).
- 3 Bigar, F.: Clinical experiences with trifluorothymidine in herpes simplex keratitis. *Adv. Ophthalm.*, vol. 38, p. 110 (Karger, Basel 1979).
- 4 Burkhardt, I.: Lamelläre und perforierende Keratoplastik bei Herpes simplex Keratitis; med. Diss. Zürich (1978).
- 5 Cherry, P. M. H.; Pashby, R. C.; Tandros, M. L.; Wolf, A.; Hunter, M. L., and Thompson, G. A.: An analysis of corneal transplantation. I. Graft clarity. *Ann. Ophthalm.* 11: 461 (1979).
- 6 Falcon, M. G. and Williams, H. P.: Herpes simplex kerato-uveitis and glaucoma. *Trans. ophthalm. Soc. UK* 98: 101 (1978).
- 7 Fine, M. and Cignetti, F. E.: Penetrating keratoplasty in herpes simplex keratitis. *Archs Ophthalm.* 95: 613 (1977).
- 8 Foster, C. S. and Pavan-Langston, D.: Corneal wound healing and antiviral medication. *Archs Ophthalm.* 95: 2062 (1977).
- 9 McGill, J.; Holt-Wilson, A. D.; McKinnon, J. R.; Williams, H. P., and Jones, B. R.: Some aspects of the clinical use of trifluorothymidine in the treatment of herpetic ulceration of the cornea. *Trans. ophthalm. Soc. UK* 94: 342 (1974).
- 10 Heidelberger, C.; Parsons, D. G., and Remy, D.: Synthesis of 5-trifluoromethyl-uracil and 5-trifluoromethyl-2-deoxyuridine. *J. med. Chem.* 7: 1 (1964).
- 11 Holtmann, H. W. und Stein, H. J.: Zur Frage der Epithelregenerationshemmung bei Trifluorothymidin-Behandlung. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 171: 576 (1977).
- 12 Kaufman, H. E.: Antiviral update. *Ophthalmology* 86: 131 (1979).
- 13 Langston, R. H. S.; Pavan-Langston, D., and Dohlman, C. H.: Penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. Prognostic and therapeutic determinants. *Trans. Am. Acad. Ophthalm. Otolaryng.* 79: OP-577 (1975).

- 14 Lennartz, H.: Diagnosis of herpes simplex. *Adv. Ophthalm.*, vol. 38, p. 17 (Karger, Basel 1979).
- 15 Neubauer, H.: Die medikamentöse Behandlung des Herpes simplex corneae. *Ber. dt. ophthalm. Ges.* 71: 273 (1972).
- 16 Offret, G.; Poliquen, Y. et Camp, C.: L'homo-greffe de la cornée dans la kératite herpétique. *Archs Ophthal.*, Paris 26: 561 (1966).
- 17 Oosterhuis, J. A.; Nolen, W. A.; Sie, S. H., and Versteeg, J.: Poly I:C in herpetic keratitis in rabbits. *Expl. Eye Res.* 18: 371 (1974).
- 18 Patterson, A. and Jones, B. R.: The management of ocular herpes. *Trans. ophthalm. Soc. UK* 87: 59 (1967).
- 19 Pavan-Langston, D.: Current trends in therapy of ocular herpes simplex. *Experimental and clinical studies. Adv. Ophthalm.*, vol. 38, p. 82 (Karger, Basel 1979).
- 20 Pavan-Langston, D.; Park, N. H., and Lass, J. H.: Herpetic ganglionic latency. Acycloguanosine and vidarabine therapy. *ARVO*, p. 234 (1979).
- 21 Pfister, R. R.; Richards, J. S. F., and Dohlman, C. H.: Recurrence of herpetic keratitis in corneal grafts. *Am. J. Ophthalm.* 73: 2, 192 (1972).
- 22 Polack, F. M. and Kaufman, H. E.: Penetrating keratoplasty in herpetic keratitis. *Am. J. Ophthalm.* 73: 6, 908 (1972).
- 23 Rice, N. S. C. and Jones, B. R.: Problems of corneal grafting in herpetic keratitis. *Ciba Fdn Symp.* 15: 221 (1973).
- 24 Sundmacher, R.: Herpestherapie und -prophylaxe. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 169: 308 (1976).
- 25 Sundmacher, R.: Trifluorothymidinprophylaxe bei Steroidtherapie herpetischer Keratouveitiden. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 173: 516 (1978).
- 26 Trousdale, M. D.; Dunkel, E. D., and Nesburn, A. B.: The effect of 9-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-guanine on CNS spread of ocular herpes virus infection in rabbits. *ARVO*, p. 234 (1979).
- 27 Wellings, P. C.; Awdry, P. N.; Bors, F. H.; Jones, B. R.; Brown, D. C., and Kaufman, H. E.: Clinical evaluation of trifluorothymidine in the treatment of herpes simplex corneal ulcers. *Am. J. Ophthalm.* 73: 932 (1972).
- 28 Witmer, R.: Résultats des greffes lamellaires et perforantes dans les kérato-uvéites herpétiques. *Bull. Mém. Soc. fr. Ophthalm.* 89: 206 (1977).

Eingegangen: 12. Juli 1979

Angenommen: 12. Juli 1979

S. H. Sie, Diakonessenhuis, Bosboomstraat 1,
Utrecht (Niederlande)

Curriculum vitae

Geboren am 6. Dezember 1938 in Bandung (Indonesien).
Besuch der niederländischen Primarschule (Tegal, Indoneden).
Niederländische Mittelschule (Atheneum in Malang, Semarang
und Bandung, Indonesien)
1957 Matura Typus B in Bandung.
1960 Beginn des Medizinstudiums in Zürich. Erstes Propaedeu-
ticum 1961, zweites Propaedeuticum 1963 und einige
klinische Semester in Zürich
1964 - 1969 Fortsetzung des Medizinstudiums in Leiden (Nieder-
lande)
1969 Arztexamen an der Universität Leiden.
1969 - 1973 Ausbildung als Augenarzt in Leiden bei Herr Prof.
Dr. M. C. Colenbrander und Herr Prof. Dr. J. A. Oosterhuis.
Seit 1973 praktizierender Augenarzt in Utrecht (Niederlande).

Ich möchte Herrn Prof. Dr. R. Witmer für die Anregung zu dieser
Dissertation und für die Ueberlassung der Unterlagen herzlich
danken. Für weitere Hilfe bin ich auch Herrn Dr. F. Bigar dank-
bar.

Ganz besonders danke ich Fräulein Margrit Scherer für ihre
wertvolle Mithilfe und Unterstützung.

